

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

WIRKUNG VON METHYLIERTEN HISTAMINEN UND
H₁- UND H₂-REZEPTORANTAGONISTEN AUF DIE
SPEICHELSEKRETION DES NARKOTISIERTEN HUNDES

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde
dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

PETER KECK
aus Hilstrup

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)

Aus der Abteilung für experimentelle Chirurgie
und pathologische Biochemie an der
Chirurgischen Universitätsklinik Marburg
Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz

WIRKUNG VON METHYLIERTEN HISTAMINEN UND
H₁- UND H₂-REZEPTORANTAGONISTEN AUF DIE
SPEICHELSEKRETION DES NARKOTISIERTEN HUNDES

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

PETER KECK

aus Hilstrup

Marburg 1974

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg (Lahn)



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 21. Dezember 1974
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches
Dekan: Prof. Dr. med. H. Oepen
Referent: Prof. Dr. med. W. Lorenz
Correferent: Prof. Dr. med. dent. H. Bernhardt

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
1.1. Übersicht über Mechanismen und Stoffe mit regulatorischer Wirkung auf die Speicheldrüsen	1
2. Befunde, die zur Aufstellung einer Hypothese über die physiologische Funktion von Histamin in den Speicheldrüsen führt	4
2.1. Vorkommen von Histamin in Speicheldrüsen	4
2.2. Lokalisation von Histamin	5
2.3. Bildung und Umsatz von Histamin in den Speicheldrüsen	6
2.4. Histaminfreisetzung in den Speicheldrüsen durch Parasympathicomimetica und Kinine	7
3. Allgemeine pharmakologische Wirkungen von Histamin	8
4. Antihistaminika und ihre Einteilung in H_1 -Rezeptorantagonisten und H_2 -Rezeptorantagonisten	9
Ziel eigener Untersuchungen	13

	Seite
Material und Methoden	13
1. Material	13
1.1. Versuchstiere und Organe	13
1.2. Verwendete Pharmaka	14
2. Methoden	16
2.1. Speichelgewinnung und Applikation der Wirkstoffe	16
2.2. Galle- und Pankreassekretgewinnung und Applikation der Wirkstoffe	17
2.3. Untersuchungen der Antihistaminika vom Typ der H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am isolierten Meerschweinchendarm	18
2.4. Die Wirkung von H_2 -Rezeptorantagonisten auf den arteriellen Blutdruck von an- ästhesierten Hunden	20
2.5. Definitionen	21
Ergebnisse	21
1. Effekt von methylierten Histaminen auf die unstimulierte Gl. submandibularis und Gl. parotis des narkotisierten Hundes	21
2. Effekt von methylierten Histaminen auf die mit Pilocarpin vorstimulierte Gl. submandibularis und Gl. parotis des nar- kotisierten Hundes	24
3. Wirkung der methylierten Histamine auf die pilocarpininduzierte Sekretion der Gl. submandibularis und Gl. parotis des narkotisierten Hundes	24

4. Hemmung der pilocarpininduzierten Salivation der Gl. submandibularis des Hundes durch H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten	26
5. Spezifität der Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am isolierten Meer-schweinchendarm	28
6. Spezifität der Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am arteriellen peripheren Blutdruck des narkotisierten Hundes	30
Diskussion	35
Zusammenfassung	39
Literatur	41



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG:

1.1. Übersicht über Mechanismen und Stoffe mit regulatorischer Wirkung auf die Speicheldrüsen:

Schon zu Beginn der Forschung in Physiologie und Histologie wurde den Speicheldrüsen besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da ihre oberflächliche Lage zu Modellversuchen über sekretorische Drüsentätigkeit anregte. Trotz intensiver Forschungsarbeit über 200 Jahre gelang es aber nicht, eine endgültige Aufklärung der Sekretionsvorgänge der Speicheldrüsen zu erreichen. Zwei wesentliche Gründe für die Schwierigkeiten sind darin zu sehen, daß die Speicheldrüsen neurovegetativ labile Organe darstellen und deshalb häufig während der Tätigkeit in ihrer Funktion wechseln, außerdem unterscheiden sie sich von Tier zu Tier anatomisch und funktionell sehr stark. Damit verlieren die experimentellen Resultate an Allgemeingültigkeit und können nur bedingt von einer Spezies auf die andere übertragen werden. Es ist dennoch unbestritten, daß auch hier experimentelle Teilergebnisse den Einblick in den Mechanismus der Sekretion vertiefen.

Die Speicheldrüsen werden von nervalen Impulsen, von humoralen und lokalen Stimulatoren gesteuert. Zu letzteren ist auch das Histamin zu zählen. Nach RAUCH kann man neurotrope, angiotrope und sialotrope humorale Stoffe unterscheiden (RAUCH, 1959).

a) Über den Nervenapparat wirken als Stimulatoren die Adrenergika (Adrenalin und Noradrenalin), die Cholinergika (Acetylcholin, Physostigmin) und Ganglienblocker (Nikotin, Heidenhain (1890), LANGLEY (1890); Pendiomid, Tetraäthylenammoniumbromid) (EMMELIN et al. (1954), BURGEN und EMMELIN (1961)). Zentralstimulierend sind Morphin, Kokain, Pethidin und Polamidon.

- b) Über den Gefäßapparat wirkt ein Großteil gefäß-aktiver Stoffe (CORRI und MAUCI, 1948). Auch die meisten Pharmaka der Gruppe a) beeinflussen den Speichelsekretionsmechanismus nicht nur über die neurale Regulation des Membranpotentials, sondern auch über Gefäßnerven (wie z. B. das Acetylcholin (BURGEN und EMMELIN, 1961)).
- c) Direkt auf die Drüsenzelle scheinen im stimulierenden Sinn Pilocarpin (MARSHALL, 1904; FLEMING, 1933; BAXTER, 1932; BURGEN und EMMELIN, 1961; WILLS, 1961; WERLE und LORENZ, 1966), Natriumsuccinat und Natriumfumarat (GUIMARAIS et al., 1954), Novarit (SOLTT, 1958), Neocesol (WANNENMACHER, 1950) zu wirken, außerdem Ypertit (CORDIER et al., 1962) und andere Stoffe, deren Sekretionsstimulierung nach Chordadurchtrennung unvermindert fortbesteht.

Aber auch viele andere Arzneimittel können mit ihren Nebenwirkungen auf Gefäß- und Nervenapparat eine mehr oder minder große Salivation hervorrufen, Speichel selbst enthält bei intravenöser Applikation sekretorisch wirkende Substanzen (BURGEN und EMMELIN, 1961). Als Inhibitoren wirken alle Sympatholytika (EMMELIN, 1955) und Anticholinergika (ZUPKO und PROKOP, 1952). Antihistaminika wirken ebenfalls hemmend auf die Sekretion (PERRY et al., 1951; McDONALD, 1953; LORENZ und WERLE, 1970; LORENZ et al., 1974).

Rein mechanische Kompression der zuführenden Arterie gilt als der stärkste Inhibitor der Speichelsekretion, da die Drüse durch O_2 -Mangel als äußerst stoffwechselaktives Organ funktionell rasch ausgeschaltet wird (HEIDENHAIN, 1878; EMMELIN, 1955).

Chemostimulatoren der Speicheldrüsen in Form von biogenen Aminen und von Polypeptiden, welche die Durchblutung und Sekretion exokriner Drüsen beeinflussen und die Kontraktion glattmuskulärer Elemente stimulieren, wurden in den Mundspeicheldrüsen der verschiedensten Säugetiere und beim Menschen nachgewiesen (EMMELIN und HENRIKSEN, 1953; WERLE und LORENZ, 1964). Aber nur Acetylcholin und die Catecholamine fanden bisher bei den Physiologen und Pharmakologen größeres Interesse.

Histamin wurde lange nicht in Betracht gezogen; es lagen nur wenige Untersuchungen über die Wirkung von Histamin mit uneinheitlichen Aussagen vor. Nach Meinung der einen Autoren soll Histamin die Drüsenzellen und Myoepithelien direkt beeinflussen (McKAY, 1927); nach Meinung der anderen soll es über die Nebennierenrinde oder zentral die Speicheldrüsen anregen (EMMELIN et al., 1938; CORRIIL und MAL-MÉJA, 1938). Seit der Entdeckung von Histamin in den Speicheldrüsen des Menschen und zahlreichen Säugerarten durch WERLE und LORENZ (1964) aber besteht die Frage, welche physiologische Rolle diesem Amin hierbei an diesen Drüsen zugeschrieben werden kann.

Da die Befunde zweier verschiedener Arbeitskreise über die Rolle des Histamins bei der Sekretion in der Gl. submandibularis des Hundes einerseits (WERLE und LORENZ, 1964; WERLE und LORENZ, 1966; LORENZ et al., 1967 a, b, c; LORENZ et al., 1968 a, b; LORENZ und PFLEGER, 1968) und der Katze andererseits (ERJAVEC et al., 1967; BRODIE et al., 1966; JOHNSON et al., 1966). Übereinstimmen, hat die Hypothese einer Mediatorfunktion des Histamins bei der parasympathisch induzierten Salivation eine wesentliche Fundierung erhalten. Ein Modell wurde hierfür erstellt. Dieses Modell soll im Folgenden ausführlicher erläutert werden.

2. Befunde, die zur Aufstellung einer Hypothese über die physiologische Funktion von Histamin in den Speicheldrüsen führt:

2.1. Vorkommen von Histamin in Speicheldrüsen:

In den Mundspeicheldrüsen verschiedener Säugetiere und des Menschen läßt sich Histamin nachweisen (Abb. 1) (WERLE und LORENZ, 1964).

Der Histamingehalt der Speicheldrüsen schwankte wie bei allen Organen von Tierart zu Tierart. Innerhalb der Drüse war das Histamin praktisch gleichmäßig verteilt.

Art	Gl. submandibularis (Sm)	Gl. parotis (Pa)	Gl. sublingualis (SL)	Verhältnis Sm : Pa : SL
Mensch	3,4 ± 0,3 (11)	6,3 (2)	-	-
Hund	21,2 ± 1,4 (10)	5,4 ± 1,0 (10)	11,5 ± 1,4 (11)	4:1:2
Schwein	28,6 ± 6,3 (4)	4,2 ± 0,6 (4)	5,5 ± 0,6 (5)	7:1:1
Rind	15,4 ± 4,0 (5)	29,5 ± 5,0 (5)	-	0,5:1
Kalb	13,5 ± 1,5 (4)	20,0 ± 3,2 (3)	9,6 ± 3,2 (3)	0,7:1:0,5

Histamingehalt in µg Histamindihydrochlorid/g Frischgewicht.
Mittelwerte ± Standardabweichung. Anzahl der geprüften Organe in Klammern. Meist wurden die drei Organe jeweils ein- und demselben Tier entnommen. Sonstige Bedingungen siehe Methodik.

Abb. 1: Vorkommen von Histamin in Speicheldrüsen
(WERLE und LORENZ, 1964).

2.2. Lokalisation von Histamin:

Wie in anderen Organen, ist Histamin auch in den Speicheldrüsen in Mastzellspeichern und Nicht-Mastzellspeichern lokalisiert. Histamin in der Gl. submandibularis findet sich bei der Ratte zu 20 % (BRODIE et al., 1966), beim Hund zu 50 % (LORENZ et al., 1968 a) und bei der Katze zu fast 100 % (BRODIE et al., 1966) in den sogenannten Nicht-Mastzellspeichern.

Zur Ermittlung der Verteilungsverhältnisse von Histamin in Mastzell- und Nicht-Mastzellspeichern in der Gl. submandibularis wurden Versuchstiere mit dem Histaminliberator 48/80 behandelt, der Histamin ausschließlich aus den Mastzellen freisetzt. Unter dieser Behandlung nahm der Histamingehalt in der Gl. submandibularis des Hundes um 1/3 und die Zahl der Mastzellen um 2/3 ab (LORENZ, 1968 a, 1969). Da die Abnahme des Histamingehaltes um 1/3 der Abnahme der Mastzellen um 2/3 entspricht, ist etwa die Hälfte des Histamins in der Gl. submandibularis des Hundes in Mastzellen, die andere Hälfte in den Nicht-Mastzellspeichern gespeichert. Diese entsprechen wahrscheinlich dem APUC-System, in dem Histamin mit Serotonin und anderen biogenen Aminen gespeichert ist (APUC = Amine Precursor Uptake Cell) (PEARSE, 1967; BOOZ et al., 1967; SOLCIA et al., 1967; FERGUSON et al., 1966; HAKANSON et OWMAN, 1967; THUNBERG, 1967). In der Gl. submandibularis des Menschen werden Zellen dieses Systems im interlobulären Bindegewebe, an der Basalmembran der Acini und des Gangsystems angetroffen (BOOZ et al., 1967). Mit gewisser Wahrscheinlichkeit entsprechen sie möglicherweise auch einem subzellulären Bereich der sezernierenden Zelle (WERLE und LORENZ, 1966) oder Synapsenbläschen der parasympathischen Nervenendigungen (KATAKOA, DE ROBERTIS, 1967). Histamin wird aus diesem Speicher, der als "glandotroper Histaminspeicher" bezeichnet wird, weil Histamin aus ihm freigesetzt wird und direkt auf die Elemente derselben

Drüse wirkt, durch parasympathischen Reiz freigesetzt (WERLE und LORENZ, 1964; WERLE und LORENZ, 1966; BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1967; LORENZ et al., 1968).

2.3. Bildung und Umsatz von Histamin in den Speicheldrüsen:

Histamin wird in den Organen durch Decarboxylierung aus L-Histidin gebildet. Eine Histidindecarboxylase wurde erstmals von WERLE (1936) und wenig später von HOLTZ (HOLTZ und HEISE, 1937) in der Niere und Leber von Kaninchen und Meerschweinchen gefunden. Diese Histidindecarboxylase setzt im Gegensatz von der von SCHAYER (1957) gefundenen Histidindecarboxylase auch noch andere natürlich vorkommende aromatische L-Aminosäuren um, besonders Dopa und 5-Hydroxytryptophan (WEISSBACH et al., 1961) und wird deshalb unspezifische Histidindecarboxylase genannt. Beide Enzyme unterscheiden sich in ihrem pH-Optimum (LORENZ und PFLEGER, 1968; LORENZ et al., 1969; LORENZ und WERLE, 1974). In der Gl. submandibularis des Hundes wurde erstmals 1964 von LORENZ (WERLE und LORENZ, 1964) die unspezifische Histidindecarboxylase nachgewiesen, ebenso in der Gl. sublingualis. Einige Zeit später konnte die spezifische Histidindecarboxylase in der Gl. submandibularis von Ratte und Meerschweinchen nachgewiesen werden (LORENZ et al., 1967).

Nach Chordareizung und Pilocarpin nimmt nun die spezifische Histidindecarboxylase um 200 - 300 % zu (LORENZ et al., 1968 a). Das Enzym findet sich nicht in den Mastzellen, sondern im APUC-System (THUNBERG, 1967; AURES, 1967). Die Aktivitätssteigerung des Enzyms ist der Histaminfreisetzung in den Speichel proportional, die Histaminbildung ist also adaptativ. In allen bisher untersuchten Organen war das Enzym induzierbar (SCHAYER, 1966; KAHLSON, 1964; EPPS und SNYDER, 1967).

Am Abbau des Histamins sind außer oxydativer Desaminierung durch Diaminoxydasen und Methylierung am Ring durch Histaminmethyltransferase (AXELROD et al., 1961) noch Transaminierung (ITO et al., 1960), Acetylierung (TABOR, 1966) und Nucleotidbildung (ALIVISATOR, 1966) beteiligt. In der Gl. submandibularis von Mensch, Hund, Schwein und Rind erfolgt der Umsatz von Histamin durch eine sehr starke Diaminoxydase (LORENZ et al., 1968 a + b). Histaminmethyltransferase verschiedener Aktivität wurde auch in der Gl. submandibularis von Mensch und verschiedener Säugerarten gefunden (LORENZ et al., 1970). Beim Affen wurde Histaminmethyltransferase (HMT) nachgewiesen (AXELROD, 1961). Die hohe Aktivität der Diaminoxydase in der Gl. submandibularis dürfte für die relativ geringe Wirkung von exogen zugeführtem Histamin verantwortlich sein. Die Histaminwirkung wird dann auch durch den Diaminoxydase-Hemmer Aminoguanidin wesentlich verstärkt (LORENZ et al., unveröffentlicht). Aminoguanidin hemmt bei Mensch, Hund, Schwein und Katze die Diaminoxydase der Speicheldrüsen zu 100 % (KUSCHE et al., 1969). Aminoguanidin verursacht allerdings selbst eine beträchtliche Salivation. Für eine intrazelluläre Lokalisation von Diaminoxydase spricht, daß aus Speichern freigesetztes Histamin stark, exogener Gabe kaum wirksam ist.

Die Aminoxydasen aller Speicheldrüsen setzen Histamin mit größerer Aktivität um als Cadaverin, im Gegensatz zu den klassischen Diaminoxydasen aus Schweinenieren und Erbsenkeimen (LORENZ et al., 1968 a, LORENZ et al., 1974).

2.4. Histaminfreisetzung in den Speicheldrüsen durch Parasympathicomimetica und Kinine:

In Speicheldrüsen und Magengewebe von Hund (LORENZ et al., 1968 b), Katze und Ratte (BRODIE et al., 1966; ERJAVEC et al., 1967; BEAVEN et al., 1967) wird Histamin in Speichern aufgenommen, die durch parasympathischen Reiz, nicht aber durch 48/80 entleert werden können. Nach Stimu-

lierung der Gl. submaxillaris mit Pilocarpin (LORENZ et al., 1968 a) erhält man einen Speichel mit einer Histaminkonzentration von $9,0 \pm 4,3$ ng/ml. Mißt man bei diesen Hunden auch noch die Plasmahistaminkonzentration nach der Methode von LORENZ (LORENZ et al., 1972), so erhält man hierfür einen Wert von $1,0 \pm 0,42$ ng/ml. Es besteht keine Korrelation zwischen der Histaminkonzentration im Speichel einerseits und im Plasma andererseits. Da der Histamingehalt im Speichel nahezu 10 x höher als im Plasma ist, ist es naheliegend, daß das Histamin aus der Drüse selbst und nicht aus dem Plasma kommt (WERLE und LORENZ, 1966; LORENZ et al., 1968 b; LORENZ et al., 1970 b). Ganz ähnliche Werte erhält man auch bei Katzen unter den gleichen Bedingungen (LORENZ et al., 1973). Der Anteil des im Speichel unverändert ausgeschiedenen Histamins am gesamten freigesetzten Histamin beträgt allerdings nur 5 % (LORENZ et al., 1968). Auch die Kinine stimulieren die Sekretion und setzen Histamin in den Speichel frei; nach Bradykinin, Kallidin und Kallikrein ist die Histaminkonzentration sehr gering.

3. Allgemeine pharmakologische Wirkungen von Histamin:

Durch Histamin wird ein Teil der glatten Muskulatur direkt erregt. So reagieren die Bronchial-, die Darm- und die Uterusmuskulatur mit einer Kontraktion. Für die Pathophysiologie besonders wichtig ist die bronchokonstriktorische Wirkung des Histamins (allergisches Asthma). Die Gefäßmuskulatur in vivo dagegen erschlafft in Anwesenheit von Histamin. Dieser vasodilatatorische Effekt ist eine der Ursachen für die Blutdrucksenkung nach parenteraler Zufuhr von Histamin. Herz- und Skelettmuskulatur sind relativ histaminunempfindlich. Histamin hat auf die Speicheldrüsen und Drüsen in der Magenschleimhaut einen stimulierenden Effekt. Diese Sekretionssteigerung in der Magen-

schleimhaut ist resistent gegenüber den Antihistaminika vom Typ der H_1 -Antagonisten.

Daneben besitzt Histamin noch eine die Kapillaren erweiternde und deren Permeabilität erheblich steigernde Wirkung, so daß Plasma aus dem Gefäßbett in das Gewebe übergeht. Morphologisch wird hierbei eine Auflockerung der Kittleisten des Endothels beobachtet (KUSCHINSKY, 1972). Pathophysiologisch bei Tieren gesichert ist die Bedeutung des Histamins bei allergischen Reaktionen. Für diagnostische und therapeutische Zwecke wird Histamin im allgemeinen nicht angewandt. Das histaminanaloge Betazol oder Gastrin dienen zur Stimulierung der Magensaftelution, da sie weniger Nebenwirkungen aufweisen.

4. Antihistaminika und ihre Einteilung in H_1 -Rezeptor-antagonisten und H_2 -Rezeptorantagonisten:

Antihistaminika sind Substanzen, welche die Wirkungen des Histamins in wechselndem Ausmaß zu hemmen vermögen. Ihre Angriffspunkte sind die "Histaminrezeptoren" im Gewebe. Sie blockieren diese reversibel, so daß Histamin nicht mehr mit den Rezeptoren reagieren kann (kompetitive Hemmstoffe). Einige Antihistaminika haben einen histaminliberierenden Effekt (Mepyramin, s. LORENZ et al., 1968). Die Affinität der H_1 -Rezeptorantagonisten zu den H_1 -Histaminrezeptoren ist wohl auf ihre chemische Verwandtschaft mit Histamin zurückzuführen (Abb. 2 und 3), wie aus dem Grundgerüst der Antihistaminika leicht zu entnehmen ist. Eine optimale Antihistaminwirkung wird erzielt, wenn beide Substituenten am Stickstoff CH_3 -Gruppen sind. Das Atom x kann ein Stickstoff-, Kohlenstoff- oder Sauerstoffatom sein. Die mit R_1 und R_2 bezeichneten Substituenten, der "Kern" des Antihistaminikums, müssen beide aus nicht zu kleinen Aryl- oder aromatischen Gruppen bzw. Äquivalenten in polycyclischen Ringen bestehen (KUSCHINSKY, 1972).

Diese Seite des Moleküls bestimmt sekundäre Eigenschaften des Antihistaminikum, wie die zentralen Wirkungen. Das Grundgerüst des Antihistaminikum kann völlig in ein Ringsystem eingebaut sein, ohne daß die biologische Wirkung verloren geht (Beispiele s. a. Abb. 2).

Es gibt nun Antihistaminika, die nur Einfluß auf die Histaminwirkung am isolierten Meerschweinchendarm, am Bronchialmuskel, an den Speicheldrüsen und am peripheren arteriellen Blutdruck haben (LORENZ und WERLE, 1969; WERLE und LORENZ, 1970; LORENZ et al., 1973). Pharmaka, die zu dieser Gruppe gehören, werden als H_1 -Rezeptorantagonisten bezeichnet (ASH und SHILD, 1966). Den oben genannten experimentellen Systemen wurde ein H_1 -Rezeptor für Histamin zugeschrieben.

Analog dazu wurde für die Histaminwirkung am Uterus, an der Magenschleimhaut und dem rechten Vorhof ein H_2 -Rezeptor vermutet. Die erst vor kurzem von BLACK (BLACK et al., 1972) synthetisierten Antihistaminika Burimamid und Metiamid, die an diesen experimentellen Systemen die Histaminwirkung hemmen, werden H_2 -Rezeptorantagonisten genannt (Abb. 3).

Ziel eigener Untersuchungen:

Die bisherigen Ergebnisse lassen eine physiologische Funktion von Histamin bei der Stimulierung der Speichelsekretion vermuten. Nachdem von CODE (1971) postuliert wurde, daß bei der Stimulierung der Magensaftsekretion von Hund und Mensch möglicherweise nicht Histamin, sondern seitenkettenmethylierte Histamine die eigentlichen physiologischen Mediatoren darstellten, wurden in der vorliegenden Arbeit die pharmakologischen Wirkungen von verschiedenen seitenketten- und ringmethylierten Histaminen und zum Vergleich auch die des Imidazolderivates Pilocarpin auf die Submandibularis- und Parotissekretion des Hundes untersucht.

Ferner wurde die Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten auf die Speicheldrüsen, den isolierten Darm und den arteriellen Blutdruck geprüft, um die Frage des Vorkommens von H_1 - oder H_2 -Rezeptoren in den Speicheldrüsen abzuklären.

Zum Vergleich mit der Gl. submandibularis wurden dabei analoge Untersuchungen am Pankreas des Hundes vorgenommen.

Material und Methoden:

1. Material:

1.1. Versuchstiere und Organe:

Die Sekretionsstudien an den Glandulae submandibularis, parotis und am Pankreas wurden an 36 1 - 7 Jahre alten und 18 - 41 kg schweren Schäferhundbastarden beiderlei Geschlechts durchgeführt.

Für die Untersuchung der Wirkungen von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am isolierten Darm wurden etwa 100 weibliche Meerschweinchen eines normalen Hausstammes mit einem Gewicht zwischen 250 - 300 g verwendet.

Die Effekte der H_2 -Rezeptorantagonisten auf den arteriellen Blutdruck wurden an etwa 20 Bastardhunden (1 - 5 Jahre alt, 7 - 14 kg) beiderlei Geschlechts durchgeführt.

1.2. Verwendete Pharmaka:

Sekretionsstudien: Pentobarbital Natrium (Nembutal^R, Abbot, Ingelheim)

Secretin 90 Einheiten nach der Methode von Crick, Harper und Raper/Amp. (Boots Comp Ltd. Nottingham, England)

Pilocarpinum hydrochloricum officinelle Lsg 1 mg/ml

Methylierte Histamine (Abb. 4)

N'-Methylhistamin

N'-N'-Methylhistamin

1-Methylhistamin

2-Methylhistamin

3-Methylhistamin

5-Methylhistamin

(SMITH, KLINE, FRENCH, WELWYNGARDEN).

Isoliertes Ileum und arterieller Blutdruck:

Histamindihydrochlorid, puriss. (Fluka)

Acetylcholin Roche^R (Hoffmann-La-Roche, Grenzach)

Serotonin-creatinin-sulfat, Monohydrat (Fluka)

Bradykinin (Sandoz)

ATP (C. F. Boehringer, Mannheim)

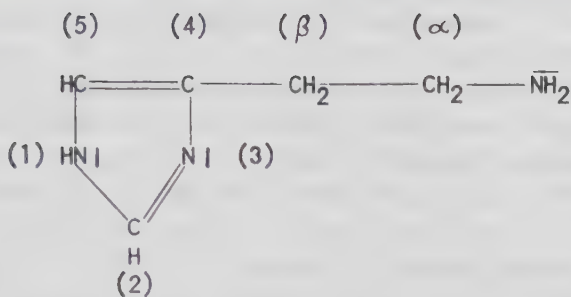
Noradrenalin = "Hoechst"

Adrenalin (Suprarenin) (Farbwerke Hoechst)

Angiotensin II (Ciba)

Tyrodellösung (hergestellt nach der Vorschrift von J.

TRAUTSCHOLD in: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 1972)



Histamin

N'-Methylhistamin

(Seitenkette)

N'-N'-Dimethylhistamin

(Seitenkette)

1-Methylhistamin (I)

2-Methylhistamin

3-Methylhistamin (II)

5-Methylhistamin

Abb. 4: Histamin und methylierte Histamine.

H₁-Rezeptorantagonisten: (Abb. 2)

Mepyramin (Neo-Bridal⁽²⁾, Bayer)

Promethazin (Atosil^R, Bayer)

Dimethindenmaleat (Fenistil, Zyma)

Antazoline (Antistin^R, Ciba)

Neclastinum (Tavegil^R, Sandoz)

Bromopheniraminmaleat (Ilvin^R, Merck)

H₂-Rezeptorantagonisten: (Abb. 3)

Burimamid

Metiamid (SMITH, KLINE, FRENCH, WELWYNGARDEN, Engl.)

2. Methoden:

2.1. Speichelgewinnung und Applikation der Wirkstoffe:

Die Untersuchungen an der Speicheldrüse wurden an 36 Hunden (mit 20 - 30 mg/kg Nembutal^R anaesthetisiert, intubiert) durchgeführt. Nach der modifizierten Methode von WERLE und LORENZ (1966) und LORENZ et al. (1968) wurden der Ductus parotideus (rechts) und der Ductus Whartoni (rechts) mittels eines Polyäthylenkatheters kanüliert und der Speichel in graduierten Zentrifugengläsern aufgefangen. Alle Pharmaka wurden intraarteriell über einen Polyäthylenkatheter appliziert, der retrograd über die Arteria thyreoidea (rechts) in die Carotis externa bis zum Ursprung der Arteria maxillaris vorgeschoben wurde. Die Arteria temporalis superficialis und die Carotis interna wurden auf einer Seite ligiert (rechts), was beim Hund ohne Schädigung des ZNS möglich ist. Diese Art der Präparation garantiert, daß während der Applikation der Pharmaka soviel wie nur möglich erst die Drüse erreicht, und danach erst in den großen Kreislauf gelangt. Ein venöser Zugang wurde zur Vena femoralis (rechts) über einen Polyäthylenkatheter geschaffen. Die Blutdruckkontrolle erfolgte über einen Polyäthylenkatheter, der retrograd via A. femoralis in die Aorta gelegt wurde, mittels

eines Stathamelementes unter gleichzeitiger Registrierung mit einem Hellige-Schreiber (Hellige, Freiburg).

Zur Ermittlung der Hemmwirkung einer Substanz auf die Speichelsekretion wurde eine 3- bzw. 4-Punktebestimmung verwendet. Auf das Stimulans alleine folgten Stimulans und Hemmstoff und darauf wieder das Stimulans allein, so lange, bis das Ausgangsniveau wieder erreicht wurde oder sich ein neues Niveau dreimal reproduzieren ließ. Die Präzision der nach Stimulierung erzielten Volumensekretion während einer Sekretionsperiode war für eine biologische Methode außerordentlich hoch, der Variationskoeffizient betrug bei 14 aufeinanderfolgenden Sekretionsperioden nur 7,8 %. Zur Ermittlung einer möglichen stimulierenden Wirkung wurde der Wirkstoff alleine in mehreren steigenden, sinkenden und reproduzierten Dosen gegeben, auf die "ruhende" oder die mit Pilocarpin vorstimulierte Drüse. Als Stimulans wurde Pilocarpin gewählt, da es ein starkes Stimulans ist und auch in mehreren aufeinanderfolgenden Applikationen nicht kumuliert (LORENZ et al., 1973). Gemessen wurden die Latenzzeit und Volumensekretion/Sekretionsperiode.

2.2. Galle- und Pankreassekretgewinnung und Applikation der Wirkstoffe:

Diese Untersuchungen wurden an Hunden (narkotisiert durch Nembutal 20 - 30 mg/kg i.v., intubiert mit Trachealtubus) durchgeführt, unter Verwendung ähnlicher Techniken wie bei o. g. Versuchen. Durch einen Medianschnitt wurde das Abdomen eröffnet. Nach der Methode von LORENZ (LORENZ et al., 1968) wurde ein Polyäthylenkatheter in den Ductus Santonini geschoben, ein zweiter Katheter wurde in den Ductus choledochus eingeführt. Der so gewonnene Pankreassaft und die Galle wurden in graduierte Zentrifugengläser abgeleitet. Ein Ductus pancreaticus major und weitere accessorische Drüsengänge wurden unterbunden, ebenso der Ductus cysticus, der Magen wurde am Pylorus durch eine Ligatur

verschlossen. Sekretin und Wirkstoffe wurden über einen Polyäthylenkatheter appliziert, der in die Bauchorta genau bis proximal des Tripus coeliacus vorgeschoben wurde. Während der Dauer der Injektion wurde die Aorta distal des Tripus coeliacus durch eine Zwirnschlinge verschlossen, ähnlich wie sie gewöhnlich bei Untersuchungen elektromagnetischer Flußmessungen gebraucht wird. Die Unterbrechung des Kreislaufes distal des Tripus coeliacus wurde beobachtet am Druckabfall auf Null. Der arterielle Druck wurde über einen Katheter in der Arteria femoralis über ein Statamelement unter gleichzeitiger Registrierung mit einem Hellige-Schreiber gemessen. Ein venöser Zugang wurde über einen Katheter in der Vena femoralis geschaffen. Gemessen wurde die Latenzzeit und das 20-Minuten-Volumen von Pankreassaft und Galle. Zur Ermittlung der Hemmwirkung einer Substanz wurde ebenfalls eine 3- bzw. 4-Punktebestimmung, wie oben beschrieben, angewandt. An ein und demselben Tier konnten zwischen 10 und 15 Tests durchgeführt werden.

2.3. Untersuchungen der Antihistaminika vom Typ der H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am isolierten Meer-schweinchendarm:

Die Untersuchungen wurden durchgeführt am isolierten terminalen Ileum von etwa 100 Tieren. Die Tiere wurden durch einen Schlag auf den Kopf und Durchschneiden der Kehle getötet.

Präparation des Darmes: Unmittelbar danach wurde das Abdomen eröffnet, das terminale Ileum vorsichtig vom Mesenterium präpariert und ein ein 2 - 3 cm langes Stück Darm von der Ileocoecalclappe an entnommen. Dann wurde es in eine Uhrglasschale mit Tyrodelösung verbracht. Nach erfolgter Relaxation des Darmstückes wurde es vorsichtig mit einer Pipette mit Tyrodelösung gespült. Der Darm durfte auf keinen Fall durch zu großen Druck verletzt werden.

An beiden Seiten des isolierten Darmes wurde ein Faden so befestigt, daß das Darmlumen auf alle Fälle frei durchgängig blieb. Der isolierte Darm wurde nun so in dem Darmbad aufgehängt, daß es allseitig von Tyrodelösung als Organbadflüssigkeit umgeben war. Der Darm wird an einem Ende mit dem Faden im Organbad fixiert, an einem anderen Ende mit einem Stathamelement verbunden. Die Darmkontraktionen wurden über das Stathamelement gemessen und gleichzeitig mit einem Hellige-Schreiber registriert. Das Darmbad faßte ein Volumen von 12 ml und wurde über einen Thermostaten auf 35,5° Celsius gehalten. Das Darmbad wurde über eine Aquariumpumpe mit Luft durchströmt.

Durchführung einer Testserie: Auch hier wurde wieder eine 3- bzw. 4-Punktebestimmung durchgeführt. Die Ruhelage des Darmes im Darmbad wurde als relativer Nullpunkt festgelegt. Es wurde eine für die Dauer des Versuches konstante Dosis eines Kontraktionsstimulans (s. Abb. 8) so oft gegeben, bis der Darm auf diesen Reiz immer die gleiche Antwort gab, sich also auf ein Niveau einstellte. Dann wurde mit einer wechselnden Dosis ein Antihistaminikum eine Minute inkubiert und danach wieder das Stimulans gegeben. Danach wurde wieder das Stimulans alleine appliziert solange, bis sich das Ausgangsniveau wieder einstellte oder ein neues Niveau gefunden wurde.

Durchführung der einzelnen Tests: Nach dem Erreichen der Maximalkontraktion des Darmes auf eine bestimmte Dosis wurde dieser solange mit Tyrodelösung gespült, bis der registrierte Ausschlag wieder zum relativen Nullpunkt zurückging. Es wurde dann eine ausreichende Erholungszeit von 3 Minuten gewählt. Zwischen der Gabe der Antihistaminika und des Stimulans wurde nicht gespült. Stimulans

und Hemmstoff wurden über eine Glaspipette appliziert. Auf eine gute Durchmischung von Pharmaka mit der Badflüssigkeit wurde geachtet. Sie erfolgte durch eine entsprechende Durchperlung mit Luft, die aber nicht so stark sein durfte, daß der Darm dadurch irritiert wurde (Spon-tankontraktionen!).

Die Ansätze von Stimulans und Antihistaminika wurden jeweils aus einer Stammlösung frisch hergestellt. An ein und demselben Darm wurde immer nur ein Stimulans und ein Antihistaminikum verwandt. Gemessen wurde die Kontraktion des Darmes. Der Darm behielt seine volle Stimulierbarkeit bis zu 5 Stunden nach Entnahme, so daß an einem Organ bis zu 15 Teste durchgeführt werden konnten.

2.4. Die Wirkung von H_2 -Rezeptorantagonisten auf den arteriellen Blutdruck von anästhesierten Hunden:

Die Untersuchungen wurden an 20 Bastardhunden beiderlei Geschlechts durchgeführt. Die Hunde wurden mit Pentobarbital-Na (30 mg/kg i.v.) relativ tief narkotisiert und mit einem Bird-Aspirator konstant beatmet, um über die Dauer des Versuchs circulatorische und respiratorische Gegenregulationsreflexe soweit wie möglich zu unterdrücken. Die vasoaktiven Stoffe wie auch die Antihistaminika wurden über einen Katheter in der Vena femoralis injiziert. Der arterielle Druck wurde über einen Katheter in der Aorta, via A. femoralis, mit einem Stathamelement gemessen und gleichzeitig mit einem Hellige-Schreiber registriert. In diesen Untersuchungen wurden erst an jedem Tier die Dosen der vasoaktiven Substanzen bestimmt, die ungefähr gleich effektiv für Depressor- und Pressorsubstanzen waren, nicht nur an ein und demselben Tier, sondern auch von Tier zu Tier. Diese Dosen wurden dann in den Versuchen verwendet. Jeder der Hunde (Abb. 11 und 12) erhielt alle 8 vasoaktiven

Substanzen, aber die Reihenfolge wechselte nach dem Lateinischen Quadrat. Angegeben wurde aber nur der mittlere Druck, der nach der Formel von BURTON (1965) berechnet wurde. Die Lösungen wurden jeweils aus sterilen Stammlösungen frisch mit sterilem Aqua bidest hergestellt.

2.5. Definitionen:

Latenzzeit: Zeitdauer zwischen Injektionsende und Beginn des Sekretionsflusses; 5, 10 - bzw. 20 min. Volumen: Speichelvolumen während der ersten 5, 10 bzw. 20 Minuten nach Sekretionsbeginn; Speichelgesamtvolumen: Speichelvolumen während einer Sekretionsperiode; Sekretionsperiode: Zeitdauer vom Injektionsende bis zum Sistieren des Speichelflusses, nach Reizung durch Pilocarpin der Zeitpunkt, zu dem die Sekretion auf eine oft mehrere Stunden anhaltende minimale, praktisch gleichbleibende Nachsekretion von etwa 5 % der Anfangsflußgeschwindigkeit abfällt. Es tritt dies nach 20 Minuten ein. Es tritt keine kumulative Wirkung des Pilocarpins bei wiederholter Injektion auf (LORENZ et al., 1968).

Ergebnisse:

1. Effekt von methylierten Histaminen auf die unstimulierte Gl. submandibularis und Gl. parotis des narkotisierten Hundes:

Durch Histamin und die methylierten Histamine wurden folgende maximalen Wirkungen auf die Speichelsekretion des Hundes erzielt (Abb. 5). Histamin erwies sich, wie bereits früher schon mehrfach berichtet (WERLE und LORENZ, 1966; ERJAVEC et al., 1967; EMMELIN, 1966; LORENZ et al., 1968), als nur sehr schwacher Stimulator der Speichelsekretion. Pilocarpin zeigte sich dabei als der bei weitestem stärkste Stimulator, sowohl auf die Gl. parotis als auch auf die Gl. submandibularis. Die übrigen "maximalen" Wirkungen in Abb. 5 bedürfen einer Erklärung.

Substanz	n	Maximalsekretion			
		Gl. submandibularis		Gl. parotis	
		Dosis ug/kg	ml/Sekretions- periode	Dosis ug/kg	ml/Sekretions- periode
Histamin	10	40	$0,9 \pm 1,6$	40	$0,5 \pm 0,2$
N ¹ -Methylhistamin	3	200	0	200	0
N ¹ -N ¹ -Dimethylhist.3	200	200	0	200	0
1-Methylhistamin	4	500	$0,75 \pm 0,61$	500	$0,50 \pm 0,36$
2-Methylhistamin	4	100	$2,4 \pm 1,9$	100	$0,35 \pm 0,20$
3-Methylhistamin	1	200	0	200	0
5-Methylhistamin	4	200	0	200	0
Pilocarpin	29	40	$15,8 \pm 5,3$	40	$6,5 \pm 3,1$

Abb. 3: Maximale Sekretion von Gl. submandibularis und Gl. parotis, hervorgerufen durch Histamin, methylierte Histamine und Pilocarpin auf die "ruhende" Drüse. Die Substanzen wurden i.a. appliziert.
n = Zahl der Versuchstiere.

Die eingesetzten Substanzen standen nur in sehr geringer Menge zur Verfügung. Insofern ist es selbstverständlich nicht ausgeschlossen, daß höhere Dosen von N'-Methylhistamin, N'-N'-Dimethylhistamin, 3- oder 5-Methylhistamin nicht doch noch speichelstimulierend wirken könnten. Die Spezifität einer solchen Wirkung erscheint aber zweifelhaft. Für die übrigen Substanzen, die alle speichelstimulierend wirken könnten, handelt es sich dagegen um maximale Dosen, d. h., eine Verdopplung der Dosis brachte keinen größeren Effekt.

Eine Stimulierung der Speichelsekretion, sowohl aus der Gl. submandibularis als auch aus der Gl. parotis, wurde nur mit ringmethylierten Histaminen erzielt. 2-Methylhistamin war bisher bei weitem der wirksamste Stoff in der Gl. submandibularis, nicht dagegen in der Gl. parotis. Im Vergleich zu Pilocarpin dagegen ist die Wirkung von methylierten Histaminen auf die Speichelsekretion relativ gering, sie beträgt bei 2-Methylhistamin weniger als 1/5 der Wirkung von Pilocarpin. Bei allen Substanzen betrug die Sekretionsperiode 20 Minuten.

Die Latenzzeit für Histamin ist relativ lang (9 ± 2 s) (LORENZ et al., 1968). Die Latenzzeit für Pilocarpin in diesen Versuchen beträgt ebenso wie auch die von LORENZ et al. 1968 gemessene $3,5 \pm 0,2$ sec. Die Latenzzeit für 1-Methylhistamin ist bei niedrigeren als den maximalen Dosen, wenn überhaupt eine Sekretion erzielt wurde, sehr lang, beträgt aber bei der maximalen Dosis, wenn auch schon mit niedrigeren Dosen eine Sekretion erreicht wurde, nur 10 ± 9 sec. Die für 2-Methylhistamin betrug bei der maximalen Dosis 11 ± 4 sec.

2. Effekt von methylierten Histaminen auf die mit Pilocarpin vorstimulierte Gl. submandibularis und Gl. parotis des narkotisierten Hundes:

Nach Vorstimulierung der Gl. submandibularis und parotis des Hundes mit Pilocarpin konnte auch mit Histamin (40 ug/kg) eine beträchtliche Sekretion erreicht werden, wobei 6 - 15 ml Speichel/Sekretionsperiode erhalten wurden (WERLE und LORENZ, 1966). Dieser Effekt der Vorstimulierung konnte dagegen durch methylierte Histamine in keinem Falle erzielt werden.

3. Wirkung der methylierten Histamine auf die Pilocarpin induzierte Sekretion der Gl. submandibularis und Gl. parotis des narkotisierten Hundes:

Histamin selbst ist ja in der Lage, die pilocarpin-stimulierte Sekretion zu steigern. Eine Erklärung, nämlich die Aufnahme von Histamin in die gewebsspezifischen glandotropen Histaminspeicher, wurde bereits früher diskutiert (s. Einleitung, LORENZ et al., 1968).

Wurde nun der Einfluß von methylierten Histaminen auf die pilocarpin-stimulierte Salivation untersucht, so kam es zu sehr interessanten Effekten. Die methylierten Histamine hemmten die pilocarpin-induzierte Salivation (Abb. 6). Diese Hemmung war wesentlich stärker bei der Gl. submandibularis als bei der Gl. parotis. Der stärkste Hemmstoff, gemessen an der ID_{50} , war bisher 2-Methylhistamin, das auch für sich allein gegeben der stärkste Stimulator der Submandibularis-sekretion war. An der Parotis wirkte 2-Methylhistamin nicht, seine speichelstimulierende Wirkung war schwach. Relativ starke Hemmstoffe der pilocarpin-stimulierten Salivation aus der Gl. submandibularis waren auch N'-Methylhistamin, N'-N'-Dimethylhistamin und 3-Methylhistamin, während die beiden anderen Analogen 1-Methylhistamin und 5-Methylhistamin nur sehr schwach wirksam waren. An der Gl. parotis

Substanz	n	Hemmung der pilocarpininduzierten Sekretion (40 ug/kg i.a.)					
		Gl. submandibularis			Gl. parotis		
		I.D. ₅₀	I.D. _{max}	% Hemmung	I.D. ₅₀	I.D. _{max}	% Hemmung
		(ug/kg)	(ug/kg)		(ug/kg)	(ug/kg)	
-N'-Dimethyl- histamin	7	75	100	66 ± 11	-	0	0
-Methylhist.	3	35	50	65 ± 13	-	0	0
Methylhist.	4	300	300	55 ± 20	-	500	28 ± 16
Methylhist.	6	10	10	51 ± 8	-	0	0
Methylhist.	2	50	50	50 ± 25	-	50	20 ± 10
Methylhist.	9	160	200	63 ± 14	180	200	54 ± 6

Abb. 6: Hemmung der pilocarpininduzierten Sekretion der Gl. submandibularis und Gl. parotis des Hundes durch methylierte Histamine.

Die Hemmstoffe wurden 15 sec. vor Pilocarpin i.a. verabreicht. % Hemmung bezieht sich auf die I.D._{max}. Mit Ausnahme von 1-Methylhistamin wurden die Dosen im Bereich von 1 - 200 ug/kg getestet.

hatte 5-Methylhistamin, gemessen an der I.D.₅₀, den stärksten Hemmeffekt, wenn auch eine I.D.₅₀ von 180 ug/kg sehr hoch ist.

Eine 100 %-Hemmung konnte mit keinem dieser Inhibitoren erzielt werden, bei höheren Dosen als angegeben, kam es zu einer leichten Wirkungsumkehr.

Die Hemmung der pilocarpinestimulierten Salivation durch 2-Methylhistamin muß als eine sehr starke Hemmung angesehen werden.

Vergleicht man die Latenzzeit bei der Injektion von Wirkstoff und Stimulans mit den beiden vorangegangenen von Stimulans alleine, so bekommt man folgende Werte: für N'-N'-Dimethylhistamin eine Verlängerung der Latenzzeit von 1 sec, für N'-Methylhistamin eine Verlängerung von 1,5 sec. Bei 1-Methylhistamin war die Latenzzeit um 2,75 sec, bei 2-Methylhistamin um 5,8 sec, bei 3-Methylhistamin um 4,8 und bei 5-Methylhistamin um 2,5 sec verlängert.

4. Hemmung der pilocarpininduzierten Salivation der Gl. submandibularis des Hundes durch H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten:

Durch die gewählten Antihistaminika wurde die pilocarpininduzierte Salivation aus der Gl. submandibularis des Hundes relativ stark gehemmt (Abb. 7). Promethazin war von den gewählten Antihistaminika vom Typ der H₁-Rezeptorantagonisten bei weitem der stärkste. Die Hemmung der pilocarpininduzierten Salivation ist spezifisch für Histamin (LORENZ und PFLEGER, 1968; LORENZ et al., 1973).

Weiterhin sollten die Wirkungen von H₁-Rezeptorantagonisten mit den beiden einzigen, uns zur Verfügung stehenden H₂-Rezeptorantagonisten auf die pilocarpinstimulierte Salivation verglichen werden.

Antagonisten	Hemmung der pilocarpin- induzierten (40 g/kg i.a.) Sekretion
	I.D. ₅₀ (mg/kg)

<u>H₁-Rezeptorantagonisten:</u>	
Promethazin	0,05
Neclastinum	0,10
Dimethindenmaleat	0,25
Bromopheniraminmaleat	0,50
<u>H₂-Rezeptorantagonisten:</u>	
Burimamid	9,5
Metiamid	4,5

Abb. 7: Hemmung der pilocarpininduzierten Sekretion
der Gl. submandibularis von Hunden durch H₁-
und H₂-Rezeptorantagonisten.
Mittelwerte von 3 - 6 Experimenten.

Burimamid und Metiamid hemmten nur in sehr hohen Dosen (Abb. 7). Der Unterschied betrug etwa 2 Zehnerpotenzen.

Auch auf die sekretinstimulierte Pankreas- und Gallesekretion hatten Burimamid und Metiamid keinen Einfluß.

5. Spezifität der Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am isolierten Meerschweinchendarm:

Antihistaminika aus der Gruppe der H_1 -Rezeptorantagonisten hemmten nicht nur die Wirkung von Histamin auf das isolierte Meerschweinchenileum, die Bronchialmuskulatur, die Speicheldrüsen und den peripheren arteriellen Blutdruck, sondern beeinflussten auch die Wirkung verschiedener anderer Spasmogene, die an diesen experimentellen Systemen wirksam sind. Deshalb wurde die Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten nicht nur gegenüber der Histaminwirkung, sondern auch gegenüber anderen Gewebshormonen getestet und miteinander verglichen.

Jeder der untersuchten H_1 -Rezeptorantagonisten war nicht nur ein starker Hemmstoff der histamininduzierten Kontraktion des Darmes, sondern hemmte auch eines oder mehrere der übrigen in diesen Versuchen verwandten Gewebshormone (Abb. 8). Mepyramin, der klassische H_1 -Rezeptorantagonist, hatte eine antagonistische Wirkung gegenüber Histamin und Serotonin, wenngleich die I.D.₅₀ gegen Serotonin um mehr als 2 Zehnerpotenzen größer ist. Promethazin hatte eine antagonistische Wirkung gegen Histamin und Acetylcholin, wobei auch hier die antihistaminische Wirkung, gemessen an der I.D.₅₀, wesentlich stärker war als die gegen Acetylcholin. Dimethindenmaleat hatte neben der antihistaminischen noch eine nahezu 2 Zehnerpotenzen geringere antibradykinine Wirkung, und schließlich Antazolin eine ungefähr 20-fach stärkere Wirkung gegen Histamin als gegen Serotonin.

Antihistaminika	(I.D. ₅₀ (ug/10 ml)			
	Histamin	Acetyl- cholin	Serotonin	Bradykinin
	0,5 ug/10ml	0,5 ug/10	10 ug/10	0,5 ug/10
<u>H₁-Rezeptorantagonisten:</u>				
Mepyramin	0,007	110	1,5	440
Promethazin	0,001	0,64	0,025	0,2
Dimethindenmaleat	0,010	18,0	29,0	0,7
Antazolin	0,22	180	4,4	230
<u>H₂-Rezeptorantagonisten:</u>				
Burimamid	600	7000	1500	7500
Metiamid	3000	1200	3000	10000

Abb. 8: Hemmwirkungen von H₁- und H₂-Rezeptorantagonisten auf das isolierte Ileum des Meerschweinchens. Mittelwerte für die I.D.₅₀ von 3 - 5 Bestimmungen. Durchschnittlich wurden 10 verschiedene Dosierungen an einem Darmstück getestet.

Burimamid und Metiamid dagegen zeigten nicht einen einzigen dieser Effekte, der die Spezifität der H_1 -Rezeptorantagonisten in so vielen Testsystemen (z. B. Pfotenödeme der Ratte) beeinträchtigt. Die I.D.₅₀ von Burimamid und Metiamid, verglichen mit der von Mepyramin, ist gegenüber Histamin 10^5 und 10^6 mal so groß wie diese. Auch gegenüber keinem der anderen Gewebshormone besitzen sie eine spezifische Wirkung, denn die I.D.₅₀ für Metiamid und Burimamid gegen Histamin und die anderen untersuchten Gewebshormone ist innerhalb einer Zehnerpotenz gleich. Nur das Burimamid hat einen stärkeren H_1 -antagonistischen Effekt. Da inzwischen bekannt wurde, daß es Catecholamine freisetzt, könnte dies möglicherweise auch darauf zurückgeführt werden (LORENZ et al., 1973 a).

6. Spezifität der Wirkung von H_1 - und H_2 -Rezeptorantagonisten am arteriellen peripheren Blutdruck des narkotisierten Hundes:

Viele H_1 -Rezeptorantagonisten, wie z. B. Dimethindemaleat, verursachen am peripheren Blutdruck eine deutliche Hypotension (WERLE und LORENZ, 1970). Burimamid führte aber zu einer beträchtlichen Hypertension. Das Maximum wurde bei einer Dosis von 5 mg/kg beobachtet (Abb. 9). Metiamid zeigt meist keinen oder nur einen geringen Effekt am arteriellen Blutdruck (Abb. 9). Manchmal wurde eine leichte Hypertension beobachtet, die aber ziemlich unabhängig von der injizierten Dosis war. Mit keiner der injizierten Dosen der beiden H_2 -Rezeptorantagonisten konnte eine Hypotension wie mit den H_1 -Rezeptorantagonisten erzielt werden.

Wie am isolierten Darm, so haben auch am arteriellen Blutdruck die H_1 -Rezeptorantagonisten nicht nur gegenüber Histamin, sondern auch gegenüber verschiedenen anderen vasoaktiven Substanzen eine mehr oder weniger starke Wirkung (WERLE und LORENZ, 1970). Deshalb wurde eine

Dosis des H ₂ -Rezeptor- antagonisten (mg/kg)	Hypertension (+) in mm Hg	
	Burimamid	Metiamid
0,025	0	-
0,1	0	-
0,25	-	0
0,5	+29 ± 15	0
1,0	+40 ± 12	+25 ± 6
2,5	+48 ± 8	+ 5 ± 5
5,0	+51 ± 11	+ 4 ± 1
10,0	+40 ± 13	+ 6 ± 4
20,0	-	+14 ± 7

Abb. 9: Wirkungen von Burimamid und Metiamid auf den arteriellen peripheren Blutdruck des narkotisierten Hundes.

Mittelwerte ± S.D. von 5 Tieren. Mittlerer arterieller Blutdruck 150 ± 11 mm Hg.

Wirkung von H_2 -Rezeptorantagonisten auf den Effekt verschiedener vasoaktiver Stoffe und Histamin am arteriellen Blutdruck untersucht (Abb. 10 und 11). Burimamid zeigte einzig bei der histamininduzierten Hypotension einen signifikanten Effekt (Abb. 10). Es verringerte die Hypotension um nahezu ein Drittel bei 5 mg/kg. Die Dosis von 10 mg/kg kann als I.D.₅₀ gegen Histamin gelten. Gegen die anderen 7 vasoaktiven Substanzen zeigte es keine signifikante Wirkung.

Es konnte mit den verwendeten Dosen keine I.D.₅₀ gegen einen der anderen vasoaktiven Stoffe gefunden werden. Bei Verdopplung der Dosis von Burimamid konnte manchmal eine Wirkungsumkehr gegenüber der einfachen Dosis beobachtet werden. Es kann nur gegen Histamin in diesem System, nicht gegen einen anderen der vasoaktiven Stoffe, eine geringe Spezifität für Burimamid gefunden werden. Im Gegensatz zu den oben erhaltenen Ergebnissen mit Burimamid konnte Metiamid die histamininduzierte Hypotension nicht signifikant beeinflussen (Abb. 11). Nur die Wirkung hoher Dosen von ATP konnte signifikant durch Metiamid verändert (vermehrt) werden. Metiamid besitzt jedoch keine Spezifität gegenüber den histamininduzierten Wirkungen an diesem System und auch keine hohe Spezifität gegen einen anderen vasoaktiven Stoff.

Stoffe	Dosis der Stoffe (ug/kg)	Wirkung der Stoffe ($\pm$ mm Hg)	Einfluß von Burimamid auf die Wirkung der Stoffe ($\pm$ %)	
			(5 mg/kg)	(10 mg/kg)
Histamin	1,0 $\pm$ 2,5	-37 $\pm$ 9	-33 $\pm$ 15 ⁺)	-54 $\pm$ 21 ⁺⁺)
Bradykinin	0,2 - 1,0	-43 $\pm$ 16	-20 $\pm$ 26	- 6 $\pm$ 14
Acetylcholin	0,5 - 4,0	-52 $\pm$ 16	- 2 $\pm$ 34	6 $\pm$ 26
Serotonin	5,0 -20,0	-19 $\pm$ 8	22 $\pm$ 23	23 $\pm$ 59
ATP	50 - 500	-27 $\pm$ 13	-14 $\pm$ 21	35 $\pm$ 48
Noradrenalin	0,05 - 1,0	+24 $\pm$ 11	5 $\pm$ 26	-14 $\pm$ 29
Adrenalin	0,05 - 0,6	+14 $\pm$ 8	- 2 $\pm$ 18	- 5 $\pm$ 49
Angiotensin II	0,1 - 1,0	+20 $\pm$ 11	18 $\pm$ 9	9 $\pm$ 21

Abb. 10: Einfluß von Burimamid auf die Wirkung von verschiedenen vasoaktiven Substanzen am systolischen arteriellen Blutdruck des narkotisierten Hundes.

Mittelwerte $\pm$ S.D. von 8 Tieren, systolischer arterieller Blutdruck 155 ± 16 ($\pm$ mm Hg) bedeutet Hypertension/Hypotension, ($\pm$ %) Zunahme/Hemmung durch die Antagonisten. Alle Substanzen wurden i.v. verabreicht. Reihenfolge nach dem Lateinischen Quadrat.

+) p 0,02 im Student's-T-Test, ++) p 0,001.

Stoffe	Dosis der Stoffe (ug/kg)	Wirkung der Stoffe (+ mm Hg)	Einfluß von Metiamid (+ mm Hg)	(+ %)
Histamin	1,0 - 1,5	-31 ± 11	+ 3 ± 5	-6 ± 17
Bradykin	0,2	-34 ± 11	- 3 ± 5	14 ± 22
Acetylcholin	1,0	-39 ± 20	- 8 ± 9	52 ± 76 +)
Serotonin	3,0 - 10,0	-18 ± 9	0 ± 3	0 ± 22
ATP	150 - 400	-18 ± 12	-13 ± 10	55 ± 24 ++)
Noradrenalin	0,1 - 0,4	+18 ± 9	+ 6 ± 8	35 ± 46 +)
Adrenalin	0,1 - 0,4	+12 ± 3	+ 4 ± 8	37 ± 63 +)
Angiotensin II	0,1 - 0,2	+20 ± 12	+ 2 ± 4	17 ± 11

Abb. 11: Einfluß von Metiamid auf die Wirkung von verschiedenen vasoaktiven Substanzen am systolischen arteriellen Blutdruck des narkotisierten Hundes.

Mittelwerte ± S.D. von 6 Tieren. Systolischer arterieller Blutdruck 144 ± 11 mm Hg. $\pm$ mm Hg bedeutet Hypertension Hypotension ($\pm$ 4) leichte Verminderung durch die Antagonisten. Alle Substanzen wurden i.v. verabreicht.
+) nicht signifikant ++) $p < 0,025$.

Diskussion:

Nachdem verschiedene methylierte Histamine und Antihistaminika vom Typ der H_1 -Rezeptorantagonisten die parasympathisch induzierte Salivation hemmen und nur ringmethylierte Histamine die unstimulierte Drüse zur Sekretion bringen und diesen Effekt durch eine Vorstimulierung durch Pilocarpin nicht vermehrt werden kann, hat die Hypothese von Histamin als einem Mediator cholinерger Sekretionsstimulierung in Speicheldrüsen eine weitere Stützung erfahren. Seitenkettenmethylierte Histamine scheinen aber - im Gegensatz zu den Befunden an der Magenschleimhaut (CODE, 1971) - hierbei keine Rolle zu spielen.

H_1 -Rezeptorantagonisten verhalten sich in ihren Wirkungen auf die histamininduzierte Salivation und auf die histamininduzierte Kontraktion des Darmes weitgehend parallel, verhalten sich aber trotzdem nicht so spezifisch am arteriellen Blutdruck wie die H_2 -Rezeptorantagonisten.

Verschiedene Antihistaminika liberieren Histamin aus den Mastzellspeichern in einem von Tierart zu Tierart verschiedenes Ausmaß; Mepyramin ist beim Hund als relativ starker Mastzellhistamin-Liberator bekannt (MOTA, 1966).

Es ist deshalb nicht überraschend, daß Mepyramin die Speichelsekretion, wie viele andere untersuchte Antihistaminika, in niedrigen Dosen stimuliert (LORENZ et al., 1968). In höheren Dosen verursachen alle untersuchten Antihistaminika eine vollständige Hemmung der Salivation, bis auf Mepyramin. Da die Spezifität der Wirkung der untersuchten Antihistaminika (LORENZ et al., 1968) gegenüber der Hemmung der Wirkung von Acetylcholin, Katecholaminen, Serotonin, Angiotensin, Kininen und Oxytocin abgegrenzt wurde und eine zentrale Hemmung und Parenchymschäden ausgeschlossen wurden (LORLNZ und PFLUGER, 1968; LORENZ und WERLE, 1970), muß die

Wirkung der untersuchten Antihistaminika bei der Salivation als streng spezifisch gegen Histamin gerichtet angesehen werden (LORENZ et al., 1968 b).

Atropin hemmt die histamininduzierte Salivation nur zum Teil (STAVRAKY, 1933; OSBORNE, 1951; EMMELIN, 1966), nach anderen Befunden vollständig (Zusammenfassung siehe WERLE und LORENZ, 1966), was mit der unterschiedlichen Simulation der Salivation durch Histamin vor und nach parasympathischer Vorstimulierung übereinstimmt. Atropin hemmt aber auch die Histaminfreisetzung in der Drüse nach Chordareizung, Pilocarpin und Reserpin; ferner reduziert es die Histaminbildung (BRODIE et al., 1966). Dasselbe wurde in der Magenschleimhaut beobachtet (KIM und SHORE, 1963), wo sich das APUC-System nach Ausschaltung des Vagus gegen Reserpin als unempfindlich erwies (HAKANSON et al., 1967; AURES, 1967). Die Histaminfreisetzung durch Reserpin dürfte also nicht durch direkte Wirkung auf den Nicht-Mastzell-speicher, sondern über die Freisetzung von Aminen aus den parasympathischen Nervenendigungen erfolgen.

Im Folgenden wird ein Modell der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation vorgestellt (Abb. 12).

a) Die Parasympathicomimetica setzen direkt oder indirekt (z. B. durch Physostigmin) Histamin aus den Nicht-Mastzellspeichern frei, die wir als glandotrope Histaminspeicher kennen. Atropin verhindert diese Freisetzung. Das freigesetzte Histamin greift am Histaminrezeptor des Acinus, des Gangsystems und den Myoepithelien an und stimuliert die Sekretion.

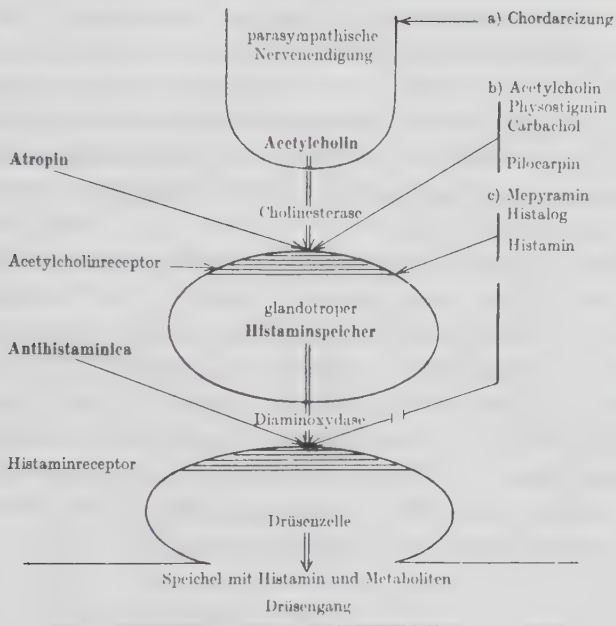


Abb. 12: Schema der Mediatorfunktion von Histamin bei der parasympathisch stimulierten Speichelsekretion.
Auf der re. Seite die Stimulantien, auf der li. Seite die Inhibitoren (aus LORENZ et al., 1968).

b) Durch Diaminoxydase zwischen Histaminspeicher und -rezeptor wird Histamin rasch inaktiviert. Die Induktion der Speichelsekretion durch Aminoguanidin alleine dürfte darauf beruhen, daß ähnlich wie beim Acetylcholin (NORDENFELDT, 1966) permanent geringe Mengen Histamin sezerniert werden, die infolge der Diaminoxydase-Hemmung eine überschwellige Konzentration erreichen können.

c) Die Steigerung der Histaminwirkung durch Vorstimulierung erklärt sich möglicherweise durch Förderung der Histaminaufnahme in den Speicher durch Parasympathicomimetica, was nach HOKIN (1959) für Acetylcholin bei niedermolekularen organischen Kationen zutrifft. Auch könnte eine unterschwellige Konzentration eines Parasympathicomimetici genügen, um nach maximaler Füllung des Histaminspeichers durch exogenes Histamin, dieses zu verdrängen und so die Sekretion leicht in Gang zu setzen.

d) Die Hemmung der Cholinesterase durch Histamin (WERLE und GOOR, 1949) erscheint in unserem Modell vielleicht sinnvoll, da Histamin seine eigene Freisetzung fördern und die Sekretion in Gang halten könnte. Die Wirkung von Histamin in der Gl. submandibularis allein auf die Hemmung der Cholinesterase zurückzuführen, erscheint im Hinblick auf die Befunde mit Physostigmin, Atropin und den Antihistaminika jedoch zu weitgehend.

Zusammenfassung:

Histamin wird als physiologischer Chemostimulator der exokrinen Drüsen, als Mediator von nervalen und humoralen Reizen auf diese Organe über eine Wirkung an den H_1 -Rezeptoren angesehen.

Neuerdings wurden für die Stimulierung der Magensaftsekretion seitenkettenmethylierte Histamine und nicht Histamin selbst als eigentliche Mediatoren postuliert. Zur Prüfung dieser Hypothese wurden an Speicheldrüsen Untersuchungen durchgeführt und folgende Ergebnisse erzielt:

1. Seitenkettenmethylierte Histamine bewirkten in unseren Versuchen keine Salivation, nur ringmethylierte Histamine wie das 1-, 2- und 5-Methylhistamin bewirkten in geringem Maße eine Salivation auf die "ruhende" Drüse. Dieser Effekt konnte durch eine Vorstimulierung der Drüse mit Pilocarpin nicht verstärkt werden. Damit scheiden seitenkettenmethylierte Histamine als eigentliche Mediatoren der Salivationsstimulierung weitgehend aus.
2. Die pilocarpininduzierte Salivation wird durch alle methylierten Histamine gehemmt.
3. H_1 -Rezeptorantagonisten hemmen die pilocarpininduzierte Salivation um den Faktor 10^2 stärker als H_2 -Rezeptorantagonisten. Auf die sekretininduzierte Pankreassekretion haben sie keinen Einfluß.
4. Am isolierten Darm zeigen nur die H_1 -Rezeptorantagonisten eine spezifische Wirkung auf die durch Histamin und andere Gewebshormone stimulierte Kontraktion, nicht aber die H_2 -Rezeptorantagonisten.

5. Am arteriellen Blutdruck zeigen die H_2 -Rezeptor-antagonisten im Gegensatz zu den H_1 -Rezeptorantagonisten nur teilweise eine spezifische Wirkung gegenüber dem histamininduzierten Blutdruckabfall, nicht aber gegenüber der Wirkung anderer vasoaktiver Substanzen.
6. Die mit methylierten Histaminen und Histaminrezeptor-antagonisten erhobenen Befunde stützt die Hypothese, daß Histamin bei der parasympathisch induzierten Salivation eine physiologische Rolle spielen könnte.

L i t e r a t u r :

- ALBINGUS, M. and EWING, K.-Fr.:
Effect of burimamide of gastric acid secretion and
blood flow in cats.
Agents and Actions (in press) 3 (1973).
- ALIVISATOR, S.G.A.:
Histamin-Pyridincoenzymwechselwirkungen
in: Handbuch der exp. Pharmakol. (Springer, Berlin)
Vol. 18, s. 726 (1966).
- ARVY, L.:
Histologischer Charakter und Reaktionen der Mast-
zellen der Froschzunge (*Rana esculenta*).
Veränderung unter Einwirkung Histamin freisetzender
Stoffe.
C.R. Seanc. Soc. Biol. 149, 528-530 (1955).
- ASH, A.S.F. and SHILD, H.O.:
Receptors mediating some actions of histamine.
Brit. J. Pharmac. Chemother. 27, 427-439 (1966).
- AURES, D.:
Aminosäuredecarboxylasen in kallikreinproduzierenden
Drüsen.
Vortr. Ges. Morphol. und Physiol. München 7.11.1967.
- AXELROD, J., MACLEAN, P.D., ALBERC, R.W. and WEISSBACH, H.:
Regional distribution of methyltransferase enzymes
in the nervous system and glandula tissues.
In: Regional Neurochemistry, S.S. Kety and J. Elkes,
Pergamon Press, Oxford 307-311 (1961).
- BABKIN, B.P.:
Secretory mechanism of the digestive glands.
New York - London (1944).
- BARTH, H., NIEMEYER, I. and LORENZ, W.:
Similar actions of methylated histamines and histamine
receptor antagonists on gastric histamine methyltrans-
ferase.
Agents and Actions 3, 138 (1973).
- BAXTER, H.:
Variations in the inorganic constituents of mixed and
parotid gland saliva activated by reflex stimulation
in the dog.
J. biol. Chem. 102, 203-217 (1933).

- BURGEN, A.S.V. and EMMELIN, N.G.:
Physiology of the salivary glands
in: Monographs of the physiol. Soc. London, ed.
Edw. Arnold Ltd. (1961).
- BLACK, J.W., DUNCAN, W.A.M., DURANT, C.J., GANELLUN,
C.R. and PARSONS, E.M.:
Definition and antagonism of histamine H₂-receptors.
Nature 236, 385-390 (1972).
- BOOZ, K.H., MOOTZ, W. and MÜSEBECK, K.:
Histochemische Untersuchungen über die Innervation der
menschlichen Speicheldrüsen.
Arch. Ohr-, Nase- u. Kehl.-Heilk. 85, 209 (1966).
- BOOZ, K.H., MOOTZ, W. and MÜSEBECK, K.:
Über ein serotinspeicherndes Zellsystem im Lymph-
knoten der weißen Ratte.
Acta Histochem. 26, 237-243 (1967).
- BROCK, N., H. DRUCKREY and HERKEN, H.:
Der Gewebstoffwechsel nach Schädigung und physio-
logischer Erregung.
Arch. exp. Path. Pharmac. 191, 687-695 (1938).
- BRODIE, B.B., BEAVEN, M.A., ERJAVEC, F. and JOHNSON, H.L.:
Uptake and release of ³H-histamine
in: Proc. Int. Symp. Comparative Leukaemia Res.,
Stockholm (1965), ed.: U.S.v. Euler, S. Russel, B.
Uvnäs, Pergamon-Press, Oxford - Braunschweig 5, VII,
401-415 (1966).
- CODE, C.F.:
Histamine and gastric secretion: A later look, 1955-1965.
Fed. Proc. 24, 1311.
- EMMELIN, N. and HENRIKSSON, K.G.:
Depressor activity of saliva after section of the
chorda tympani.
Acta physiol. Scand. 30, Suppl. 111, 75-82 (1953).
- EMMELIN, N., MUREN, A. and STRÖMLAD, R.:
Secretory and vascular effects of various drugs
injected into the submaxillary duct.
Acta physiol. scand. 32, 325-338 (1954).
- EMMELIN, N.:
On the presence of histamine in a physiologically
activ form.
Acta physiol. scand. 11, Suppl. 34, 29 (1955).

EMMELIN, N.:

Action of histamine upon salivary glands
in: Histamine and Antihistaminics in: Handbuch
der exp. Pharmak., Springer Berlin, Heidelberg,
New York Bd. 18, I, 289 (1966).

ERJAVEC, F., BEAVEN, M.A. and BRODIE, B.B.:

Role of histamine and methylhistamine in salivation.
Pharmacologist 7, 153 (1965).

ERJAVEC, F., BEAVEN, M.A. and BRODIE, B.B.:

Uptake and release of H³-histamine in cat sub-
maxillary gland.
Fed. Proc. 26, 237-240 (1967).

FEGLER, G.:

Measurement of cardiac output in anaesthetised
animals by thermodilution method.
Quart. J. exp. Physiol. 39, 153 (1954).

FLEMING, A.J. and MACINTOSH, F.C.:

The effect of sympathetic stimulation and of
autonomic drugs on the paralytic submaxillary
gland of the cat.
Quart. J. exp. Physiol. 25, 207-212 (1935).

GASTPAR, H. und LORENZ, W.:

Histaminmetabolismus in der Glandula parotis
und submandibularis vom Mensch und verschiedenen
Säugetieren.
Arch. klin. exp. Ohren-, Nasen- u. Kehlk.-Heilk. (1971).

GOLDSTEIN, A., ARONOW, L. and SUMMER, M.K.:

Principles of drug action
in: The Basis of Pharmacology, New York: Hoeber
Medical Division, p. 880 (1969).

GROSSMAN, M.I., ROBERTSON, C. and ROSTERE, C.E.:

The effect of some compounds related to histamine
on gastric acid secretion.
J. Pharmacol. exp. Ther. 104, 277-283 (1952).

GUIMARAIS, J.A., MALAFAYA-BAPTISTA, A., GARRET, J. and
OSSWALD, W.:

Barbituriques et sécrétion salivaire.
Arch. Pharmacodyn., 102, 235-248 (1955).

- HAKANSON, R., LILJA, B. and OWMAN, Ch.:
Properties of a new system of amine-storing cells
in the gastric mucosa of the rat.
Europ. J. Pharmacol. 1, 188-199 (1967).
- HAVERBACK, B.J., STUBRIN, M.J. and DYCE, B.J.:
Relationship of histamine to gastrin and other
secretagogues.
Fed. Proc. 24, 1326 (1965).
- HEIDENHAIN, R.:
Über die Wirkung einiger Gifte auf die Nerven der
Glandula submandibularis.
Pflüg. Arch. Physiol. 17, 1 (1878).
- HEIDENHAIN, R.:
Physiologie der Absonderungsvorgänge
in: Handb. d. Physiologie, ed. Hermann, Vol. 5,
Vogel, Leipzig (1890).
- HOKIN, L.E. and HOKIN, M.R.:
The mechanism of phosphate exchange in phosphatidic
acid in response to acetylcholine.
J. biol. Chem. 234, 1387-1390 (1959).
- HOLTZ, P. und HEISE, R.:
Über die Entstehung von Histamin aus Histidin
durch Ascorbinsäure und Sulfhydrylkörper.
Arch. exp. Path. und Pharm. 186, 269-280 (1937).
- ITO, R., ITO, T. and NAKAZAWA, K.:
Biochemical studies on histamine. Alanine formation
resulting from transamination from histamine to
pyruvic acid.
Nippon Univ. J. med. 2, 259 (1960).
- JOHNSON, H.L., BEAVEN, M.A., ERJAVEC, F. and BRODIE, B.B.:
Selective labeling and release of non-mastcell
histamine.
Life Sciences 5, 115 (1966).
- KAHLSON, G., ROSENGREN, E., SVAHN, D. and THUNBERG, R.:
Mobilisation and formation of histamine in the gastric
mucosa as related to acid secretion.
J. Physiol. 174, 400 (1964).
- KATAOKA, K. and DE ROBERTIS, E.:
Histamine in isolated small nerve endings and
synaptic vesicles of rat brain cortege.
J. Pharmacol. exp. Ther. 156, 114-125 (1967).

- KIM, K.S. and SHORE, P.A.:
Mechanism of action of reserpine and insulin on
gastric amines and gastric acid secretion and the
effect of MO-inhibition.
J. Pharm. exp. Ther. 141, 321 (1963).
- KUSCHE, J., LORENZ, W., HAHN, H. and WERLE, E.:
Occurence and properties of diamine oxydase in
salivary glands and gastric mucosa of man and
other mammals.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. 264, 265 (1969).
- KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie.
Thieme, Stuttgart, 45-49 (1972).
- LANGLEY, J.N.:
On the physiology of the salivary secretion.
J. physiol. 11, 123-158 (1890).
- LEMBECK, F. und STARKE, K.:
Substanz P und Speichelsekretion.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. exp. Path.
- LORENZ, W., PFLEGER, K. und WERLE, E.:
Über das Vorkommen von Histamin und Histidindecabo-
xylase im oberen Verdauungstrakt und seine Beein-
flussung durch antithyreoidale Substanzen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 257,
38 (1967a).
- LORENZ, W., PFLEGER, K. und WERLE, E.:
Speichelsekretion nach Pilocarpin, Physostigmin
und Histamin und ihre Hemmung durch Antihistaminika.
Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 257,
309 (1967b).
- LORENZ, W., HAUBENSAK, G., HUTZEL, M. und WERLE, E.:
Histamin und Histidindecaboxylase im oberen Ver-
dauungstrakt von Mensch, Hund, Meerschweinchen und
Ratte.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 258,
150 (1967c).
- LORENZ, W., HAUBENSAK, G., HAHN, H. und WERLE, E.:
Die Histamin- und Kallikreinsekretion der Speichel-
drüsen.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 349, 925 (1968a).

- LORENZ, W., HEITLAND, St., SCHAUER, A., GASTPAR, H.
und WERLE, E.:
Histamin in Speicheldrüsen, Tonsillen und Thymus
und adaptative Histaminbildung in der Gl. subma-
xillaris.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 259,
316 (1968b).
- LORENZ, W. und PFLEGER, K.:
Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin
im Magen.
Klin. Wschr. 46, 57 (1968c).
- LORENZ, W., HAUBENSAK, G., HUTZEL, M. und WERLE, E.:
Histaminliberisierung in Gl. submaxillaris und Pankreas
durch Parasympathicomimetica, Peptidhormone, Histamin
und Mepyramin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 260, 416 (1968d).
- LORENZ, W., HAENDLE, H., REICHEL, K., FEGEL, G. und WERLE, E.:
Histamin als Mediator der gastrin- und parasympathisch
induzierten Magensaftsekretion.
Münch. Med. Wschr. 110, 466 (1968e).
- LORENZ, W., HALBACH, St., GERANT, M. und WERLE, E.:
Specific histidine decarboxylases in the gastric mucosa
of the man and other mammals: determination, location
and properties.
Biochem. Pharm. 266, 2625 (1969a).
- LORENZ, W., SCHAUER, A., HEITLAND, St., CALVOER, R. und
WERLE, E.:
Biochemical and histochemical studies on the distribu-
tion of histamine in the digestive tract of man, dog
and other mammals.
Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharm. exp. Path. 265, 81-100
(1969b).
- LORENZ, W. und WERLE, E.:
Inhibition of salivary secretion by antihistaminic drugs
and the question of a physiological role of histamine
in the submaxillary and parotid glands.
Abstr. 4th Intern. Cong. Pharmacol., Basle p. 363 (1969c).
- LORENZ, W.:
Lokalisation, Stoffwechsel und Frage einer physiologischen
Funktion von Histamin in Speicheldrüsen, Schilddrüse und
Magen. Thesis.
Universität München (1969d).

- LORENZ, W., BARTH, H., FEIFEL, G. and WERLE, E.:
Histamine methyltransferase in salivary glands and
gastric mucosa of man, dog, pig and cow.
Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharm. exp. Path. 266, 395 (1970a).
- LORENZ, W., FEIFEL, G., SCHMAL, A., HUTZEL, M. und WERLE, E.:
Zum Mechanismus der Sekretionsstimulierung und Blut-
drucksenkung durch Histalog (Betazol^R): Histaminliberierung
und Potenzierung der Wirkung von Kininen und Serotonin.
Klin. Wschr. 48, 314 (1970b).
- LORENZ, W. und WERLE, E.:
Metabolic pathways of histamine and histidine decarb-
oxylases
in: Int. Encyc. of Pharm. and Ther. Section 74, Pergamon
Press Oxf. (1971a).
- LORENZ, W., BARTH, H., KUSCHE, J., REIMANN, H.-J., SCHMAL, A.,
MATEJKA, E., MATHIES, Ch., HUTZEL, M. and WERLE, E.:
Histamine in pig-determination, distribution, release
and pharmacological actions.
Europ. J. Pharmacol. 14, 155 (1971b).
- LORENZ, W., DOENICKE, A., MEYER, R., REIMANN, H.-J., KUSCHE,
J., BARTH, H., GEESING, H., HUTZEL, M. and WEISSEN-
BACHER, B.:
An improved method for determination of histamine
release in man. Its application in studies with Propa-
nidid and Thiopentone.
Europ. J. Pharmac. 19, 180-190 (1972a).
- LORENZ, W., REIMANN, H.-J., BARTH, H., KUSCHE, J., MEYER, R.,
DOENICKE, A. and HUTZEL, M.:
Sensitive and specific method for the determination of
histamine in human whole blood and plasma.
J. Physiol. Chem. 353, 911 (1972b).
- LORENZ, W., HUNDT, A., KUSCHE, J., BARTH, H., HAUBENSAK, G.,
HUTZEL, M., SCHMAL, A., GERANT, N., WÄCHTER, A., MATEK-
JA, E., HAHN, H. and WERLE, E.:
Histamine salivary secretion
in: Cz. Máslinsky, Histamine, Dowden, Hutchinson, Ross,
Stroudsberg, Pennsylvania 187-200 (1973a).
- LORENZ, W., MAROSKE, D., HUNDT-REIMANN, A., SIHLBOHM, H.
and KECK, P.:
Histamine, meth lated histamines and parasympathomimetic
stimulation of salivary secretion.
Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharm. exp. Path. 277, 44 (1973b).

- 40
- LORENZ, W., THERMANN, M., HAMELMANN, H., SCHMAL, A.,
MAROSKE, D., REIMANN, H.-J., KUSCHE, J., SCHINGALE, F.,
DORMANN, P. and KECK, P.:
Influence of H_1 - and H_2 -receptor antagonists on the
effect of histamine in the circulatory system and on
plasma histamine levels
in: Int. Sympos. on Histamine H_2 -Receptor Antagonists,
Ed.: Clive, J. Wood, D. Phil., M. Alison Simkins, Ph.
D., M.J. Int. Sc., Deltakos (UK) Ltd. London, W 1.
- MAC KAY, M.E.:
Histamine and salivary secretion.
Am. J. Physiol. 82, 546 (1927).
- MARSHALL, C.R.:
On the physiological action of the alkaloids of ja-
borandi leaves.
J. Physiol. 31, 120-156 (1904).
- MOTA, J.:
Handbuch der experimentellen Pharmakologie 18, I, 569
Berlin-Heidelberg New York, Springer (1966).
- NORDENFELDT, I.:
Metabolism of transmitter substances in salivary glands
in: Secretory mechanism of salivary glands, ed.: L.H.
Schneyer and C.A. Scheyer, New York-London, Acad.
Press, p. 142 (1967).
- PEARCE, L.A. and SHANBERG, S.M.:
Histamine and spermidine content in brain during deve-
lopement.
Science 166, 1301-1303 (1969).
- RAUCH, S.:
Die Speicheldrüsen des Menschen.
G. Thieme, Stuttgart, S. 101 (1959).
- SCHAYER, R.W.:
Formation and binding of histamine by free mast cells
of rat peritonea fluid.
Am. J. Physiol. 189, 523 (1957).
- SCHAYER, R.W.:
Enzymatic of histamine from histidine
in: Handb. d. exp. Pharmak. Berlin-Heidelberg-
New York Springer 18, I, 688-725 (1966).
- SCHAYER, R.W.:
Effect of burimamide on histamine metabolism.
Agents and Actions (in press).

SELLE, W.A.:

Histamine-its physiological, pharmacological and clinical significance.

Texas Report 4, 138 (1964).

SNYDER, S.H. and EPPS, L.:

Histidine decarboxylase in rat stomach: Mechanism of its activation by gastrin.

Fed. Proc. 16, 786 (1967).

SOLCIA, E., VASSALO, G. and SAMPIETRO, R.:

Endocrine cells in the antro-pyloric mucosa of the stomach.

Z. Zellforsch. 81, 474-486 (1967).

STAVRACKY, G.:

The response of the submaxillary and parotid glands of the dog to histamine.

J. Pharmac. exp. Ther. 43, 265 (1931).

TABOR, H.:

Der in vitro-Stoffwechsel von Histamin (mit Ausnahme der Diaminoxydase)

in: Handb. d. exp. Pharmak. Berlin-Heidelberg-New York Springer 18,I, 684-687 (1966).

THUNBERG, R.:

Localisation of cells containing and forming histamine in the gastric mucosa of the rat.

Exp. Cell. Res. 47, 108 115 (1967).

TRAUTSCHOLD, I.:

Assay methods in the kinin system

in: Handb. d. exp. Pharmak. Berlin-Heidelberg-New York Springer 25, 52-75 (1970).

WEISSBACH, H., LOVENBERG, W. and UDENFRIEND, S.:

Characteristics of mammalian histidine decarboxylating enzymes.

Biochem. Biophys. Acta, 177-179 (1960).

WERLL, E.:

Über die Bildung von Histamin aus Histidin durch tierische Gewebe.

Biochem. Z. 288, 292 (1936).

WERLL, E. und LORENZ, W.:

Histamin und Histidindecaboxylasen in Speicheldrüsen und Magengewebe.

Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 338, 251 (1964).

- WERLE, E. und LORENZ, W.:
Speicheldrüsensekretion nach Pilocarpin, Histamin
und Kininen.
Int. Arch. Pharmacodyn. 161, 477 (1966).
- WERLE, E. und LORENZ, W.:
The antikinin action of some antihistaminic drugs
on the isolated guinea-pig ileum, rat uterus and
blood pressure of the anaesthetised dog.
Advanc. exp. biol. med. 8, 447 (1970).
- WILLS, J.H.:
Some factors in secretion by submaxillary glands
of the cat.
Amer. J. Physiol. 134, 441-449 (1941).
- WYLLIE, J.H., NESSELEO, T. and BLACK, J.W.:
Effects in man of histamine H_2 -receptor blockade
by burimamide.
Lancet, II, 1117-1120 (1972).
- ZUPKO, A.G. and PROKOP, L.D.:
The newer anticholinergic agents.
II. Effectiveness as antisialogogues.
J. Am. pharm. Ass. 43, 219-221 (1952).

Herrn Prof. Dr. med. Wilfried Lorenz, meinem Doktorvater, danke ich für die Überlassung des Themas, für die stets freundliche Unterstützung und Förderung bei der Durchführung der Arbeit und die gute Arbeitsmöglichkeit am Institut.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Dieter Maroske für die Hilfe bei den tierexperimentellen Untersuchungen.

Weiterhin danke ich allen Mitarbeitern des Institutes, insbesondere Herrn Anton Schmal, für ihre stets bereite Hilfe.

L e b e n s l a u f

Am 17.12.1948 wurde ich in Hilstrup/Westfalen als Sohn der Eheleute Josephine und Karl Keck geboren.

Ab 1954 besuchte ich die Grundschule in Höchberg, wechselte dann auf das Humanistische Gymnasium in Würzburg über, wo ich am 21.7.1967 die Reifeprüfung ablegte.

Im WS 1967/1968 begann ich an der Philipps-Universität in Marburg/Lahn das Studium der Zahnheilkunde, das ich am 17.10.1972 erfolgreich abschloß. Im SS 1970 erhielt ich die Zweitimmatrikulation für das Studium der Humanmedizin, das ich am 31.5.1974 erfolgreich beenden konnte.

Im Herbst 1972 erhielt ich eine Doktorarbeit in der Abteilung für experimentelle Chirurgie und pathologische Biochemie an der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg (Vorstand: Prof. Dr. W. Lorenz) bei Herrn Prof. Lorenz.

Zur Zeit leiste ich meine Medizinalassistentenzeit in Marburg an der Chirurgischen Universitätsklinik (Direktor: Prof. Dr. H. Hamelmann) ab.

Im Sommer 1973 heiratete ich die Krankenschwester Gisela Lemke.

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität in Marburg a. d. Lahn waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Arndt, Aurich, Buchholz, Bommer, Daume, Dimroth, Dölle, Engelhardt, Exner, Friederich, Ganz, Gössel, Graul, Haan, Hamann, Hamelmann, Hamm, Hardewig, Hennis, Hensel, Hering, Heuser, Hildebrandt, Hort, Jacob, Janke, Karlson, Keil, Klaus, Kleimann, Koch, Koecke, Koransky, Korb, Lehmann-Grube, Linneweh, Mahr, Mann, Martini, Niemeyer, Nöth, Pantke, Petry, Pfütz, Pots, Reim Riecken, Rodeck, Rohen, Rosemann, Salfeld, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnell, Seidel, Siegert, Straub, Stuke, Uhlarik, Vogt, Walcher, Wehrmeyer.

